

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cefotaxime hameln 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Cefotaxime hameln 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cefotaxime hameln 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g cefotaximu ve formě sodné soli cefotaximu.

Jedna 1g injekční lahvička obsahuje 48 mg (2,09 mmol) sodíku.

Cefotaxime hameln 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefotaximu ve formě sodné soli cefotaximu.

Jedna 2g injekční lahvička obsahuje 96 mg (4,18 mmol) sodíku.

3 LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý nebo světle žlutý prášek.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cefotaxim je indikován k léčbě níže uvedených závažných infekcí, o nichž je známo, nebo se s vysokou pravděpodobností předpokládá, že jsou způsobené bakteriemi citlivými na cefotaxim (viz body 4.4 a 5.1):

- bakteriální pneumonie
- komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy
- závažné infekce kůže a měkkých tkání
- infekce genitálií včetně kapavky
- intraabdominální infekce (jako je např. peritonitida)
- bakteriální meningitida
- endokarditida
- borrelióza

Léčba pacientů s bakteriemií související s některou z výše uvedených infekcí nebo se taková souvislost předpokládá.

Perioperační profylaxe. Při chirurgických operacích se zvýšeným rizikem infekcí anaerobními patogeny, např. u kolorektálních operací, se doporučuje kombinace s vhodným léčivým přípravkem účinným proti anaerobům.

Je nutno vzít v úvahu oficiální doporučení k náležitému použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Cefotaxime hameln může být po rekonstituci roztoku podán injekcí intravenózního bolusu, intravenózní infuzí nebo intramuskulární injekcí.

Dávkování, cesta a frekvence podání mají být stanoveny podle závažnosti infekce, citlivosti původce a stavu pacienta. Léčbu lze zahájit dříve, než jsou známy výsledky vyšetření citlivosti.

Dospělí a dospívající starší 12 let

Dospělým a dospívajícím se obvykle se podává cefotaxim v dávce 2 až 6 g denně. Denní dávka má být rozdělena do dvou dílčích dávek podaných po 12 hodinách.

- Běžné infekce s přítomností citlivých bakterií (nebo při podezření na ně): 1 g po 12 hodinách.
- Infekce s přítomností několika citlivých nebo středně citlivých bakterií (nebo při podezření na takové infekce): 1–2 g po 12 hodinách.
- Závažné infekce nebo infekce, které nelze lokalizovat: 2–3 g jako jednotlivá dávka po 6 až 8 hodinách (maximální denní dávka: 12 g).

U závažných infekcí je indikována kombinace cefotaximu a dalších antibiotik.

Pediatrická populace

Děti: Obvyklé rozmezí dávky je 100–150 mg/kg/den ve 2 až 4 dílčích dávkách. U velmi závažných infekcí však mohou být nutné dávky až 200 mg/kg/den.

Novorozenci: Doporučené dávkování je 50 mg/kg/den ve 2 až 4 dílčích dávkách. U závažných infekcí se podává 150–200 mg/kg/den v dílčích dávkách.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávky, pokud jsou funkce ledvin a jater normální.

Další zvláštní doporučení

Gonorea

U gonorey se podává jednorázová injekce 0,5–1 g cefotaximu (intramuskulárně nebo intravenózně). U komplikovaných infekcí je nutné vzít v úvahu dostupná oficiální doporučení. Před zahájením léčby je nutné vyloučit syfilidu.

Bakteriální meningitida

Dospělí: Denní dávka 6–12 g cefotaximu rozdělená do dílčích dávek podávaných po 6–8 hodinách (2 až 3 g 3–4krát denně).

Děti: 150–200 mg/kg/den rozdělených do dílčích dávek podávaných po 6–8 hodinách.

Novorozenci: 0–7 dnů: 50 mg/kg po 12 hodinách, 7–28 dnů: 50 mg/kg po 8 hodinách.

Perioperační profylaxe

1–2 g jako jednorázová dávka co nejbliže před zahájením operace. V případech, kdy doba operace překračuje 90 minut, má být podána další dávka profylaktického antibiotika.

Intraabdominální infekce

Intraabdominální infekce mají být léčeny cefotaximem v kombinaci s dalšími antibiotiky s účinkem na anaerobní bakterie.

Dávkování při poruše funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min mají být po normální úvodní dávce udržovací dávky sníženy na polovinu normální dávky beze změny dávkovacího intervalu.

Dávkování u pacientů léčených hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou

1 až 2 g denně podle závažnosti infekce; v den hemodialýzy musí být cefotaxim podán po dialýze.

Délka léčby

Délka léčby cefotaximem závisí na klinickém stavu pacienta a liší se podle vývoje bakteriologického nálezu. V podávání cefotaximu se má pokračovat, dokud neodezní příznaky nebo dokud není prokázána eradikace bakterií. U infekcí způsobených bakterií *Streptococcus pyogenes* je nutná léčba po dobu nejméně 10 dnů (před koncem 10denního období je možné přejít z parenterální na adekvátní perorální léčbu).

Způsob podání

Cefotaxime hameln 1 g může být podáván **intramuskulární injekcí, intravenózní injekcí nebo intravenózní infuzí.**

Cefotaxime hameln 2 g může být podáván **intravenózní injekcí nebo infuzí.**

Intravenózní infuze

Aby se zabránilo jakémukoli riziku infekce, má se rekonstituce infuzního roztoku provádět za přísně aseptických podmínek. Po rekonstituci roztoku podání infuze neodkládejte.

Krátká intravenózní infuze: Po rekonstituci má být roztok podáván po dobu 20 minut.

Déletrvajicí intravenózní infuze: Po rekonstituci má být roztok podáván po dobu 50–60 minut.

Intravenózní injekce

U intermitentních i.v. injekcí musí být roztok po rekonstituci podáván po dobu 3–5 minut. Během surveillance po uvedení na trh byla hlášena v ojedinělých případech potenciálně život ohrožující arytmie u pacientů po rychlém intravenózním podání cefotaximu centrálním žilním katétre.

Intramuskulární injekce (doporučuje se pouze u 1g injekčních lahviček –)

Intramuskulární způsob podání je omezen na výjimečné klinické situace (např. na gonoreu). Není indikován u závažných infekcí a má mu předcházet zhodnocení přínosu a rizik. Doporučuje se unilaterálně injekčně nepodávat více než 4 ml. Pokud denní dávka přesahuje 2 g cefotaximu, nebo pokud se cefotaxim injekčně podává častěji než 2krát denně, doporučuje se intravenózní cesta podání. V případě závažných infekcí se intramuskulární podání nedoporučuje.

Roztok má být podáván hlubokou intramuskulární injekcí. Roztoky s lidokainem se **nesmí** podávat intravenózně. Cefotaxim rekonstituovaný lidokainem se nemá podávat dětem mladším než 30 měsíců. Je nutno věnovat pozornost informacím o přípravku pro přípravek obsahující lidokain.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Cefotaxim a aminoglykosidy se nemají mísit v jedné injekční stříkačce nebo v perfuzní tekutině.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné cefalosporiny.
- Předchozí, okamžité a/nebo závažné hypersenzitivní reakce na penicilin nebo na kterékoli beta-laktamové antibiotikum.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u jiných antibiotik může mít podávání cefotaximu, zejména pokud je déletrvajicí, za následek přerůstání necitlivých organismů. Nezbytné je opakované hodnocení stavu pacienta. Dojde-li během léčby k superinfekci, mají být přijata odpovídající opatření (viz bod 4.8).

· Anafylaktické reakce

U pacientů léčených cefotaximem byly hlášeny závažné včetně fatálních hypersenzitivních reakcí (viz body 4.3 a 4.8).

Pokud se vyskytne hypersenzitivní reakce, musí být léčba ukončena.

Použití cefotaximu je přísně kontraindikováno u pacientů s hypersenzitivitou okamžitého typu na cefalosporiny v anamnéze.

Vzhledem k tomu, že mezi peniciliny a cefalosporiny existuje zkřížená alergie, má být podávání cefotaximu u pacientů s hypersenzitivitou na penicilin prováděno s mimořádnou opatrností. Hypersenzitivní reakce (anafylaxe) vyskytující se u těchto dvou skupin antibiotik mohou být závažné, nebo dokonce fatální.

· Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou cefotaximem byly po uvedení na trh hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Před jeho nasazením mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, cefotaxim má být okamžitě vysazen. Pokud se u pacienta při podávání cefotaximu vyvine AGEP, SJS, TEN nebo DRESS, léčba cefotaximem nesmí být znovu zahájena a nesmí se již nikdy použít.

U dětí může být výskyt vyrážky omylem pokládán za projev základního onemocnění nebo za alternativní infekční proces. U dětí, u nichž se během léčby cefotaximem vyvinou příznaky vyrážky a horečka, musí lékaři vzít v úvahu možnost reakce na cefotaxim.

· Onemocnění související s bakterií *Clostridioides difficile* (např. pseudomembranózní kolitida)

Průjem, zejména pokud je závažný a/nebo perzistentní, vyskytující se během léčby nebo v prvních týdnech po léčbě, může být příznakem onemocnění souvisejícího s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD). CDAD může mít různou závažnost od mírného po život ohrožující; jeho nejzávažnější forma je pseudomembranózní kolitida.

Diagnózu tohoto vzácného, ale případně fatálního onemocnění, lze potvrdit endoskopicky a/nebo histologicky. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů s průjmem během podávání cefotaximu nebo po něm. Při podezření na pseudomembranózní kolitidu má být cefotaxim okamžitě vysazen a bez prodlení má být zahájena odpovídající specifická antibiotická léčba. Vznik onemocnění souvisejícího s bakterií *Clostridioides difficile* může být usnadněn fekální stázou. Nesmí se podávat léčivé přípravky inhibující peristaltiku.

· Poruchy krve

Během léčby cefotaximem se mohou vyvinout leukopenie, neutropenie a, vzácněji, dřevový útlum, pancytopenie nebo agranulocytóza. Při léčbě trvající déle než 7–10 dnů má být monitorován počet leukocytů a při výskytu neutropenie má být léčba ukončena.

Bylo hlášeno několik případů eozinofilie a trombocytopenie, které byly po ukončení léčby rychle reverzibilní. Byly také hlášeny případy hemolytické anémie. (viz bod 4.8).

· Pacienti s renální insuficiencí

Dávkování může být upraveno podle vypočtené clearance kreatininu.

Opatrnost je nutná, pokud je cefotaxim podáván spolu s aminoglykosidy nebo jinými nefrotoxicými léky (viz bod 4.5). U těchto pacientů, u starších pacientů a pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin musí být monitorována funkce ledvin.

· Encefalopatie

Beta-laktamy včetně cefotaximu, jsou predispozičním faktorem pro riziko encefalopatie (která může zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, poruchu vědomí, poruchy hybnosti), zejména v případě předávkování nebo poruchy funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, že v případě, že se takové reakce vyskytnou, mají okamžitě před pokračováním v léčbě kontaktovat svého lékaře.

· Bezpečnostní opatření při podání

Během sledování po uvedení na trh byla hlášena v ojedinělých případech potenciálně život ohrožující arytmie u pacientů po rychlém intravenózním podání cefotaximu centrálním žilním katétre. Má se dodržovat doporučená doba podání injekce nebo infuze (viz bod 4.2).

- Bezpečnostní opatření při podání přípravku rekonstituovaného lidokainem

Nepodávejte jej v případě:

- známé hypersenzitivity na lidokain nebo na jiná lokální anestetika amidového typu
- srdeční blokády bez srdeční stimulace
- závažného srdečního selhání

Vliv na laboratorní vyšetření

Stejně jako u ostatních cefalosporinů byl u některých pacientů léčených cefotaximem zjištěn pozitivní Coombsův test. Tento jev může interferovat s křížovou zkouškou krve. Vyšetření glukózy v moči nespecifickými redukčními činidly může dávat falešně pozitivní výsledky. Tento jev nebyl pozorován při použití specifické metody s glukózo-oxidázovou reakcí.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 48 mg sodíku v 1 g prášku, což odpovídá 2,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Cefotaxime hameln je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutné vzít v úvahu zvláště u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek se podává pouze po rekonstituci – viz bod 6.6.

Při výpočtu celkového obsahu sodíku v připraveném naředěném přípravku je nutné vzít v úvahu obsah sodíku v rozpouštědle. Podrobné informace o obsahu sodíku v roztoku použitém k naředění tohoto přípravku jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku použitého rozpouštědla.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Probenecid v terapeutické dávce interferuje s renálním tubulárním transportem cefalosporinů; tím zvyšuje přibližně 2krát expozici cefotaximu a snižuje renální clearance přibližně na polovinu. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu cefotaximu není u pacientů s normální funkcí ledvin nutná úprava dávkování.

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být potřebná úprava dávkování (viz body 4.4 a 4.2).

Aminoglykosidová antibiotika a diuretika: Stejně jako ostatní cefalosporiny může i cefotaxim potencovat nefrotoxicke účinky nefrotoxickech léčivých přípravků, jako jsou aminoglykosidy nebo silná diuretika (např. furosemid). U těchto pacientů musí být monitorovány renální funkce (viz bod 4.4).

Bakteriostatická antibiotika: Cefotaxim se nemá kombinovat s bakteriostatickými antibiotiky (např. s tetracykliny, erythromycinem a chloramfenikolem), protože je možný antagonistický účinek.

Interference s laboratorními vyšetřeními: Stejně jako u ostatních cefalosporinů byl u některých pacientů léčených cefotaximem pozorován pozitivní Coombsův test. Tento jev může interferovat s křížovou zkouškou krve.

Falešně pozitivní reakce na glukózu může nastat u redukčních látek (např. Fehlingova roztoku), nikoli však u specifických glukózo-oxidázových metod.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost cefotaximu nebyla u lidského těhotenství stanovena.

Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity.

Neexistují však žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Cefotaxim překračuje placentární bariéru. Po intravenózním podání 1 g cefotaximu při porodu byly za 90 minut po podání naměřeny v séru z pupečníku hodnoty 14 µg/ml, které do konce druhé hodiny po podání poklesly na přibližně 2,5 µg/ml. V plodové vodě byla nejvyšší koncentrace 6,9 µg/ml naměřena za 3–

4 hodiny. Tato hodnota překračuje MIC většiny gramnegativních bakterií. Proto nemá být cefotaxim podáván v těhotenství, pokud předpokládaný přínos nepřeváží všechna potenciální rizika.

Kojení

Cefotaxim prochází do lidského mateřského mléka.

Nelze vyloučit účinky na fyziologickou střevní flóru kojeného dítěte vedoucí k průjmu, kolonizaci kvasinkovitými mikroorganismy a senzibilizaci dítěte. Proto je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě nežádoucích účinků, jako jsou závratě nebo encefalopatie (která může zahrnovat é záchvaty křečí, zmatenost, poruchu vědomí, poruchy hybnosti) pacient nesmí obsluhovat stroje ani řídit dopravní prostředky. Vysoké dávky cefotaximu, zejména u pacientů s renální insuficiencí, mohou způsobit encefalopatii (např. poruchu vědomí, abnormální pohyby a záchvaty křečí) (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, že v případě výskytu takových příznaků, nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Infekce a infestace						Superinfekce (viz bod 4.9)
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Eozinofilie Trombocytopenie			Selhání kostní dřeně Pancytopenie Neutropenie Agranulocytóza (viz bod 4.4) Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Jarischova-Herxheimerova reakce			Anafylaktické reakce Angioedém Bronchospasmus Anafylaktický šok
Poruchy nervového systému			Záchvaty křečí (viz bod 4.4)			Bolest hlavy Závrať Encefalopatie* (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy						Arytmie po rychlé infuzi bolusu centrálním žilním katétre
Gastrointestinální poruchy			Průjem			Nauzea Zvracení Bolest břicha Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, LDH, gama-GT a/nebo alkalické fosfatázy) a/nebo bilirubinu			Hepatitis** (někdy se žloutenkou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Pruritus Kopřivka			Erythema multiforme Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.4) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest			Snížení renálních funkcí / zvýšení hladiny kreatininu (zejména při současném podávání s aminoglykosidy)			Akutní renální selhání (viz bod 4.4) Intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	I.m. podání: Bolest v místě injekce		Horečka Zánětlivé reakce v místě injekce včetně flebitidy/tromboflebitidy			I.m. podání (u nichž je k rekonstituci použit lidokain): Systémové reakce na lidokain

* Beta-laktamy včetně cefotaximu jsou predispozičním faktorem pro riziko encefalopatie (která může zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, poruchu vědomí, poruchy hybnosti), zejména v případě předávkování nebo poruchy funkce ledvin.

** zkušenosti po uvedení na trh

Jarischova-Herxheimerova reakce

Při léčbě borreliózy se během prvních dnů léčby může rozvinout Jarischova-Herxheimerova reakce. Po několika týdnech léčby borreliózy byl hlášen výskyt jednoho nebo více z následujících příznaků: kožní vyrážka, svědění, horečka, leukopenie, zvýšení hladin jaterních enzymů, dýchací potíže, kloubní potíže.

Poruchy jater a žlučových cest

Bylo hlášeno zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, LDH, gama-GT a/nebo alkalické fosfatázy) a/nebo bilirubinu. Tyto laboratorní abnormality mohou zřídka překročit dvojnásobek horního limitu normálního rozmezí a dosáhnout hodnoty jaterního poškození, obvykle cholestatického a nejčastěji asymptomatického.

Superinfekce

Stejně jako u jiných antibiotik může mít podávání cefotaximu, zejména pokud je déletrvajícím, za následek přerůstání necitlivých organismů. Nezbytné je opakované hodnocení stavu pacienta. Dojde-li během léčby k superinfekci, mají být provedena odpovídající opatření.

Přípravky k i.m. podání

Pokud rozpouštědlo obsahuje lidokain, mohou se vyskytnout systémové reakce na lidokain, zejména v případě neúmyslné intravenózní injekce nebo injekce do vysoce vaskularizované tkáně nebo v případě předávkování.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování mohou ve značné míře odpovídat profilu nežádoucích účinků.

V případech podání beta-laktamových antibiotik včetně cefotaximu existuje riziko encefalopatie, zejména v případě předávkování nebo poruchy renálních funkcí.

V případě předávkování musí být cefotaxim vysazen a musí být zahájena podpurná léčba, která zahrnuje opatření k urychlení eliminace a symptomatickou léčbu nežádoucích reakcí (např. záchvatů křečí). Neexistuje žádné specifické antidotum. Cefotaxim lze odstranit hemodialýzou. Peritoneální dialýza je při odstraňování cefotaximu neúčinná.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny III. generace,
ATC kód: J01DD01

Mechanismus účinku

Baktericidní aktivita cefotaximu je důsledkem inhibice syntézy buněčné stěny (během období růstu) způsobené inhibicí proteinů vázajících penicilin (PBP), jako jsou transpeptidázy.

Mechanismus rezistence

Rezistence na cefotaxim může být způsobena těmito mechanismy:

- Inaktivací beta-laktamázy. Cefotaxim může být hydrolyzován určitými beta-laktamázy, hlavně beta-laktamázy s širokým spektrem (ESBL), které se vyskytují u kmenů *Escherichia coli* nebo *Klebsiella pneumoniae*, nebo chromozomálně kódovanými indukovatelnými nebo konstitutivními beta-laktamázy typu AmpC které se vyskytují u bakterie *Enterobacter cloacae*. Proto infekce způsobené patogeny s chromozomálně kódovanými indukovatelnými beta-laktamázy AmpC nemají být léčeny cefotaximem, a to ani v případě citlivosti prokázané *in vitro*, kvůli riziku selekce mutantů s expresí konstitutivních, dereprimovaných beta-laktamáz AmpC.
- Snížená afinita PBP k cefotaximu. Získaná rezistence pneumokoků a jiných streptokoků je způsobena modifikacemi již existujících PBP v důsledku mutačního procesu. Na rozdíl od toho je u stafylokoků rezistentních na meticilin (oxacilin) za rezistenci na cefotaxim odpovědná tvorba dalších PBP se sníženou afinitou k cefotaximu.
- Nedostatečná penetrace cefotaximu vnější buněčnou membránou gramnegativních, takže inhibice PBP je insuficientní.

- Přítomnost transportního mechanismu (efluxní pumpy) umožňuje aktivní transport cefotaximu ven z buňky. K úplné zkřížené rezistenci na cefotaxim dochází u ceftriaxonu a částečně u dalších penicilinů a cefalosporinů.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) cefotaximu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika: Po intravenózním bolusu 1000 mg je průměrná vrcholová plazmatická koncentrace cefotaximu obvykle v rozmezí 81 až 102 mikrogramů/ml. Dávky 500 mg a 2000 mg vedou k plazmatické koncentraci 38 mikrogramů/ml, resp. 200 mikrogramů/ml. Po podávání 1000 mg intravenózně nebo 500 mg intramuskulárně po dobu 10 nebo 14 dnů nedochází ke kumulaci.

Zdánlivý distribuční objem cefotaximu v ustáleném stavu je po 30minutové infuzi 1 g cefotaximu 21,6 l/1,73 m².

Koncentrace cefotaximu (obvykle stanovené neselektivním testem) byly zkoumány v řadě lidských tělních tkání a tekutin. Koncentrace v cerebrospinální moku jsou nízké, pokud nejsou meningy zaníceny, ale u dětí s meningitidou se pohybují mezi 3 a 30 mikrogramy/ml.

U zanícených mening cefotaxim obvykle prochází hematoencefalickou bariérou v koncentracích nad MIC běžných citlivých patogenů. Koncentrace (0,2–5,4 mikrogramů/ml), inhibující většinu gramnegativních bakterií, jsou dosahovány v purulentním sputu, bronchiálním sekretu a v pleurální tekutině po dávce 1 nebo 2 g. Koncentrace pravděpodobně účinné proti většině citlivých organismů jsou podobně dosahovány po obvyklých terapeutických dávkách v ženských reprodukčních orgánech, ve výpotku u onemocnění otitis media, ve tkáni prostaty, v intersticiální tekutině, v renální tkáni, v peritoneální tekutině a ve stěně žlučníku. Vysoké koncentrace cefotaximu a desacetyl-cefotaximu jsou dosaženy ve žluči.

Cefotaxim je před exkrecí částečně metabolizován. Hlavním metabolitem je mikrobiologicky aktivní produkt, desacetyl-cefotaxim. Většina dávky cefotaximu se vylučuje močí, asi 60 % jako nezměněná látka a dalších 24 % jako desacetyl-cefotaxim. Plazmatická clearance je v rozmezí 260 až 390 ml/min a renální clearance je 145 až 217 ml/min.

Po intravenózním podání cefotaximu zdravým dospělým je eliminační poločas mateřské sloučeniny 0,9 až 1,14 hodiny a desacetylovaného metabolitu přibližně 1,3 hodiny.

U novorozenců je farmakokinetika ovlivněna gestačním a chronologickým věkem, a u předčasně narozených novorozenců a novorozenců s nízkou porodní hmotností stejného věku je poločas prodloužený.

U těžké poruše funkce je eliminační poločas cefotaximu prodloužen minimálně na přibližně 2,5 hodiny a eliminační poločas desacetyl-cefotaximu je prodloužen na přibližně 10 hodin. Celkové vylučování cefotaximu a jeho hlavního metabolitu do moči klesá se snížením funkce ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neukazují na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka. Cefotaxim prochází placentou.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Aminoglykosidy jsou v parenterálních směsných roztocích inkompatibilní s cefalosporiny. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky.

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Rekonstituovaný přípravek je chemicky i fyzikálně stabilní:

- při teplotě 2 °C –8 °C po dobu 24 hodin;
- při teplotě nižší než 25 °C po dobu 2 hodin.

Příprava roztoků viz bod 6.6.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření a před použitím odpovědností uživatele.

Rekonstituovaný přípravek nevyžaduje žádnou ochranu před světlem.

Po rekonstituci může být roztok bezbarvý až žlutý.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Cefotaxime hameln se dodává v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla třídy III uzavřených zátkou z brombutylové pryže a hliníkovým uzávěrem a víčkem nebo s hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím plastovým víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g, resp. 2 g cefotaximu.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po přidání rozpouštědla k obsahu injekční lahvičky se má injekční lahvička protřepávat, dokud se prášek nerozpustí; roztok má být po 1–2 minutách čirý. Roztok rekonstituovaného přípravku se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda je čirý a neobsahuje pevné částice. Pokud je roztok zkalený nebo obsahuje částice, není vhodný k podání. Po rekonstituci může být roztok bezbarvý až žlutý.

Pokyny k podávání jsou uvedeny v bodě 4.2.

Příprava injekčního/infuzního roztoku

Intravenózní injekce (podávaná po dobu od 3 do 5 minut)

Obsah injekční lahvičky se má rozpustit ve 4 nebo 10 ml vody pro injekci, 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml).

Intravenózní infuze (podávaná po dobu od 20 do 60 minut)

Při přípravě roztoku cefotaximu k intravenózní infuzi se prášek rozpouští ve vodě pro injekci (stejným způsobem jako k intravenózním injekcím).

Takto získaný roztok má být dále naředěn jedním z níže uvedených roztoků:

0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml),

5% roztokem glukózy (50 mg/ml),

5% roztokem glukózy (50 mg/ml) s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) v poměru 1:1,

5% roztokem glukózy (50 mg/ml) s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) v poměru 2:1,

Hartmannovým injekčním roztokem.

Obsah antibiotika v jedné injekční lahvičce	Objem rozpouštědla	
	Intravenózní injekce	Intravenózní infuze
<u>1 g</u>	<u>10 ml</u>	<u>40–100 ml</u>
<u>2 g</u>	<u>10 ml</u>	<u>40–100 ml</u>

Intramuskulární injekce (doporučuje se pouze u injekčních 1g lahviček)

Obsah injekční lahvičky 1 g se má rozpustit ve 4 ml vody pro injekci, 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 1% roztoku lidokainu (10 mg/ml). Přípravek se nesmí podávat intravenózně s roztokem lidokainu.

Obsah antibiotika v jedné injekční lahvičce	Objem rozpouštědla
	Intramuskulární injekce
1 g	4 ml
2 g	-

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Cefotaxime hameln 1 g: 15/389/23-C

Cefotaxime hameln 2 g: 15/390/23-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 8. 2025

10 DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2025